

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-310526

(43)Date of publication of application : 22.11.1993

(51)Int.Cl. A61K 7/00
 A61K 7/06
 A61K 7/48
 A61K 31/19
 A61K 31/215

(21)Application number : 04-141046 (71)Applicant : EISAI CO LTD
 (22)Date of filing : 07.05.1992 (72)Inventor : SAKAI TATSU
 TANAKA TOMOHIDE
 SATOU KANA
 MORITA YUTAKA
 HIBI TAKASHI
 TANABE YOSHIO
 OSAWA SHIGEMITSU

(54) CELL DIFFERENTIATION PROMOTOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a composition capable of promoting hair growth and hair restoration and preventing skin aging and smoothening wrinkles by promoting cell differentiation.

CONSTITUTION: The cell differentiation promotor contains ferulic acid esters represented by ferulic acid or γ -oryzanol. When the composition according to the present invention containing ferulic acid or γ -oryzanol which have been used as components for general pharmaceutical preparations and cosmetics is applied in the forms of ointment, cream or lotion, hair growth and hair restoration are accelerated, skin ageing are prevented and wrinkles are smoothened without any adverse effect on living bodies.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

PA02-233

reference (A)3

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-310526

(43)公開日 平成5年(1993)11月22日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/00	C	9165-4C		
	W	9165-4C		
7/06		8615-4C		
7/48		9051-4C		
31/i9	A D S	8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数7(全14頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-141046

(22)出願日 平成4年(1992)5月7日

(71)出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72)発明者 酒井 達

埼玉県本庄市北堀450-247

(72)発明者 田中 智英

埼玉県本庄市駅南2-8エトワール本庄
704

(72)発明者 佐藤 加名

埼玉県児玉町八幡山392-6

(72)発明者 森田 豊

埼玉県本庄市北堀510-59

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 細胞分化促進剤

(57)【要約】

【目的】細胞分化を促進することにより、育毛、発毛、皮膚の老化防止とシワを防止・治療する組成物を提供する。

【構成】フェルラ酸またはγ-オリザノールに代表されるフェルラ酸エステル類を含有する細胞分化促進剤。一般の製剤、化粧品原料として用いられているフェルラ酸、γ-オリザノールを使用した本発明にかかる組成物を、軟膏もしくはクリーム、ローションとして外用に供すると、生体に障害を引き起こすことなく、育毛、発毛を促進し、皮膚の老化を防止し、シワを目立たなくする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】フェルラ酸および／またはフェルラ酸エステルを含有する細胞分化促進剤。

【請求項2】フェルラ酸エステルがγ-オリザノールである請求項1記載の細胞分化促進剤。

【請求項3】フェルラ酸および／またはフェルラ酸エステルを含有する育毛・発毛剤。

【請求項4】フェルラ酸エステルがγ-オリザノールである請求項3記載の育毛・発毛剤。

【請求項5】フェルラ酸および／またはフェルラ酸エステルを含有する皮膚老化防止剤。

【請求項6】シワ防止・治療剤である請求項5記載の皮膚老化防止剤。

【請求項7】フェルラ酸エステルがγ-オリザノールである、請求項5または6記載の皮膚老化防止剤。

【発明の詳細な説明】

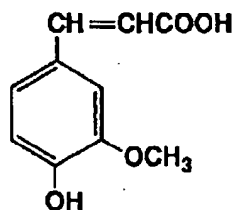
【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、細胞分化促進剤に関する。具体的には、育毛、発毛、皮膚の老化防止、シワ防止・治療など細胞分化促進を目的とする製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、数多くの素材が育毛剤として利用されている。この基本的考え方を分類すると血行促進、細胞賦活、皮脂腺抑制、抗男性ホルモン、殺菌、保湿、栄養補給などである。一方、皮膚の老化防止、シワ防止・治療のためには同様に細胞賦活、保湿、栄養補給の点から、対処が図られている。

【0003】これらのうち、細胞分化促進に由来する育毛剤としては、例えばヒト毛包細胞培養系で細胞分化促進作用を有する活性型ビタミンD₃等が、またシワ防止・治療剤としては、例えばミトコンドリア・エネルギー代謝賦活作用を有するγ-アミノ酪酸等が使用されている。



(I)

【0011】上記(I I)において、Rはエステルを形成しうる基であればいかなる基でもよい。本発明で用いる最も代表的なフェルラ酸エステルとしては、γ-オリザノールを挙げることができる。γ-オリザノールは、カンペステロール(Campesterol)、スティグマステロール(Stigmasterol)、β-シトステロール(β-Sitosterol)などのステロールのフェルラ酸エステルと、シクロアルタノール(Cycloartanol)、シクロアルテノール

【0004】

【本発明が解決しようとする問題点】しかしながら上述の如き従来の育毛剤では、脱毛の予防措置にとどまるものが多く、またシワ防止・治療剤でも十分な効果を発揮するものはない。

【0005】

【課題を解決するための手段】このような実情に鑑み、本発明者らは、単なる脱毛予防や、不十分なシワ治療効果にとどまらず、積極的な発毛あるいは皮膚シワ防止・治療効果が期待できる有効成分について、細胞賦活作用の面から長年鋭意検討を重ねてきた。その結果細胞分化促進作用を有するフェルラ酸および／またはフェルラ酸エステルが所期の目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。

【0006】すなわち本発明は、育毛、発毛、皮膚の老化防止、シワ防止・治療などに有効な細胞分化促進剤を目的とするものである。

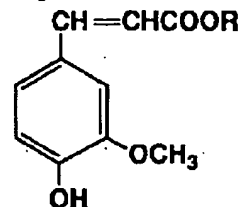
【0007】具体的には、フェルラ酸および／またはフェルラ酸エステルを含有する細胞分化促進剤、これらを含有することを特徴とする育毛、発毛剤、さらに皮膚の老化防止、シワ防止・治療剤に関するものである。

【0008】さらに詳しくは、フェルラ酸および、またはフェルラ酸エステルを含有し、さらに製薬上、または化粧品用として許容される賦形剤を混合して、液剤、クリーム剤とした、育毛剤、皮膚の老化防止剤、シワ防止・治療剤である。本発明におけるフェルラ酸(I)あるいはフェルラ酸エステル(II)は、製薬、食品、化粧品原料として入手できる。

【0009】本発明に用いるフェルラ酸およびフェルラ酸エステルは、次に示す化学構造式(I)、(II)でそれぞれ表される。

【0010】

【化1】



(II)

(Cycloartenol)、24-メチレンシクロアルタノール(24-Methylenearctanol)、シクロブラノール(Cyclobra nol)などのトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルなどの混合物であり、米ふすま、トウモロコシ、小麦油などから抽出されるものである。種々のγ-オリザノールが存在するが、本発明においてはいかなるγ-オリザノールでも使用することができる。

【0012】γ-オリザノール以外のエステルとして

は、例えばRがアルキル基であるエステルを挙げることができる。アルキル基の炭素数としては特に限定されないが、メチル、エチル、n-プロピルなどのアルキル基でもよい。

【0013】フェルラ酸、あるいはフェルラ酸エステルの使用量は、製剤の形態により一概には言えないが、通常0.1~10重量%であり、好ましくは0.5~5重量%であり、さらに好ましくは0.5~2重量%である。

【0014】本発明の剤型は特に限定されないが、一般には外用製剤とすることが望ましく、クリーム、軟膏、ローション、乳液、貼付剤など、所望の形状とすることができる。これら製剤の基剤原料としては、化粧品、医薬部外品、医薬品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。かかる外用剤を製造するには常法により製造することができる。

【0015】たとえば、スクワラン等の油相と高級アルコールを加温して油相とし、別に、フェルラ酸および/またはフェルラ酸エステルと、グリセリン、パラベン、緩衝剤等を精製水に加温溶解して水相とする。この油相を水相に攪拌しながら添加し、高速乳化機を用いて乳化し、引き続き攪拌しながら室温に冷却してフェルラ酸および/またはフェルラ酸エステルを含有したクリーム剤を得ることができる。

【0016】使用できる基剤原料としては動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの公知の原料が挙げられる。さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。また、他の育毛作用や美肌作用を有する有効成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。本発明による美白外用剤は、化粧品として使用される他、医薬品としても使用することができる。

【0017】

【作 用】本発明による育毛、皮膚の老化防止、シワ防止・治療剤は、毛根内または上皮の未分化細胞において、この細胞分化を促進し、育毛、発毛を促し、皮膚の

シワを防止・改善する。

【0018】本発明に用いられるフェルラ酸、あるいはフェルラ酸エステルの作用機序は、ヒト正常線維芽細胞を用いた以下の実験例により、細胞分化促進作用に基づくことが確認された。

【0019】

【実験例】すなわち、2%牛胎児血清 (Fetal calf serum; 以下FCSと称する) を添加した、Eagles minimum essential medium (以下MEMと称する) 培地に、さらにフェルラ酸 0.01, 0.05, 0.025%を添加し、37°C、5%CO₂ 下5日間、ヒト正常線維芽細胞(SF-TY, JCRB0075)を培養し、3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (以下MTTと称する) 色素およびH³-チミジンの細胞ミトコンドリアへの取り込み量を測定したところ、フェルラ酸 0.01%を添加した培養系での線維芽細胞は、コントロール培養細胞に比べ、細胞蛋白量あたり、MTT取り込み量で130%、H³-チミジン取り込み量で110%に増加した。同時にこのフェルラ酸添加量は細胞毒性を示さない濃度であることを確認した。

【0020】一方、実際に細胞賦活系の素材として使われているプラセンタおよびγ-アミノ酪酸につき同様の実験を行ったところ、プラセンタについては、培地中への1%添加によりMTTのミトコンドリア内取り込みは115%と上昇し、本実験系の妥当性と、フェルラ酸の活性の増加を確認した。また、γ-アミノ酪酸については、培地中へ0.01%添加した培養系ではコントロール培養細胞と比べ、MTT取り込み量に有意な差は認められなかった。

【0021】また、後述のヒト使用試験において、γ-オリザノールがフェルラ酸に準じる効果を示したのは、生体の上皮細胞に含まれるエステラーゼにより、γ-オリザノールが加水分解を受け、フェルラ酸を遊離するためと考えられる。

【0022】

【実施例】以下に本発明を実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1 1%フェルラ酸含有クリーム

<処方>

【表1】

原 料	配合量 (重量%)
1) フェルラ酸	1.0
2) スクワラン	10.0
3) ミリスチン酸イソプロピル	7.0
4) ベヘニルアルコール	1.0
5) セトステアリルアルコール	5.5
6) モノステアリン	2.0
7) d- α -トコフェロール	0.05
8) POE (20) モノステアリン酸ソルビタン	2.0
9) キサンタンガム	0.1
10) 1, 3-ブチレングリコール	2.0
11) グリセリン	3.0
12) ソルビトール	5.0
13) パラベン	0.2
14) pH調整剤	適量
15) 精製水	加えて 100.0

<製法>原料2~8を秤取し、80~90℃に加温溶解し、油相とする。原料9、10を混和し、原料11~13、15を加え、80~90℃に加温、攪拌、溶解し、水相とする。水相に原料1、14を加え、攪拌下、油相を水相に添加し、ホモミキサーを用いて乳化後、攪拌しながら室温まで冷却し、フェルラ酸を1%含有するクリ

ーム剤を得た。

【0023】実施例2 1% γ -オリザノール含有クリーム

<処方>

【表2】

原 料	配合量 (重量%)
1) γ -オリザノール	1.0
2) スクワラン	10.0
3) ミリスチン酸イソプロピル	7.0
4) ベヘニルアルコール	1.0
5) セトステアリルアルコール	5.5
6) モノステアリン	2.0
7) d- α -トコフェロール	0.05
8) POE (20) モノステアリン酸ソルビタン	2.0
9) キサンタンガム	0.1
10) 1, 3-ブチレングリコール	2.0
11) グリセリン	3.0
12) ソルビトール	5.0
13) パラベン	0.2
14) 精製水	加えて 100.0

<製法>原料1~8を秤取し、80~90℃に加温溶解し、油相とする。原料9、10を混和し、原料11~14を加え、80~90℃に加温、攪拌、溶解し、水相とする。攪拌下、油相を水相に添加し、ホモミキサーを用いて乳化後、攪拌しながら室温まで冷却し、 γ -オリザ

ノールを1%含有するクリーム剤を得た。

【0024】【比較例1】

比較例1 クリーム

<処方>

【表3】

原 料	配合量 (重量%)
1) スクワラン	10.0
2) ミリスチン酸イソプロピル	7.0
3) ベヘニルアルコール	1.0
4) セトステアリアルアルコール	5.5
5) モノステアリン	2.0
6) d- α -トコフェロール	0.05
7) POE (20) モノステアリン酸ソルビタン	2.0
8) キサンタンガム	0.1
9) 1, 3-ブチレングリコール	2.0
10) グリセリン	3.0
11) ソルビトール	5.0
12) パラベン	0.2
13) 精製水	加えて 100.0

<製法>原料1~7を秤取し、80~90°Cに加熱溶解し、油相とする。原料8、9を混和し、原料10~13を加え、80~90°Cに加熱、攪拌、溶解し、水相とする。攪拌下、油相を水相に添加し、ホモキサーを用いて乳化後、攪拌しながら室温まで冷却しクリーム剤を得

た。

【0025】実施例3 1%フェルラ酸含有ヘアートニック

<処方>

【表4】

原 料	配 合 量
1) フェルラ酸	1.0 g
2) エタノール (96%)	45.0 ml
3) グリセリン (局)	3.0 g
4) パラベン	0.2 g
5) 精製水	加えて 100.0 ml

<製法>原料1~4を計量し、攪拌・溶解し、精製水を加えて全量を100mlとし、1%フェルラ酸を含有するヘアートニックを得た。

ートニック

<処方>

【表5】

【0026】実施例4 1% γ -オリザノール含有ヘア

原 料	配 合 量
1) γ -オリザノール	1.0 g
2) 中鎖脂肪酸トリグリセライド	7.5 g
3) モノオレイン	3.0 g
4) 濃グリセリン	2.0 g
5) エタノール	加えて 100.0 ml

<製法>原料1~3およびエタノール50mlを秤取し加熱溶解した。室温まで冷却した後、原料4を加え、エタノールを添加して100mlとした。

比較例2 ヘアートニック

<処方>

【表6】

【0027】【比較例2】

原 料	配 合 量
1) エタノール (96%)	45.0 ml
2) グリセリン (局)	3.0 g
3) パラベン	0.2 g
4) 精製水	加えて 100.0 ml

<製法>原料1~3を計量し、攪拌・溶解し、精製水を加えて全量を100mlとし、比較試験用ヘアートニックを得た。

軟膏剤
<処方>
【表7】

【0028】実施例5 0.5% γ -オリザノール含有

原 料	配合量 (重量%)
1) γ -オリザノール	0.5
2) モノオレイン	2.5
3) 中鎖脂肪酸トリグリセライド	2.5
4) プラスチベース50W	94.5

<製法>原料1~3を秤量し、加温攪拌して溶解した後、原料4を攪拌、研和しながら徐々に加え、十分混練し全質均等とし、0.5% γ -オリザノール含有軟膏剤を得た。

剤につき、40才から56才の、やや皮膚の老化とシワが目立つ健康女性11名をパネラーとして、顔面、首筋の一定部分を3ヶ所決めて、毎日、入浴後就寝前および起床後の1日2回、9週間にわたり塗布を続け、3週間ごとに塗布部分の皮膚の張り、弾力性を周囲の皮膚と下記の評価基準で比べた。なお、本試験は被験者に対してはどの試料がどの成分の製剤かは知らせないブラインド方式で行った。評価基準を表8に、また塗布中の皮膚の変化を表9に示す。

【0029】

【効果】以下に本発明の効果を上述の実施例、比較例によって得られた製剤について、試験例により更に詳述する。

【0030】【試験例1】

試験方法

【表8】

【0031】実施例1、2および比較例1の3種類の製

効果	評 価 基 準
++	塗布部分の皮膚は周囲に比べ張り、弾力性を増した。シワが目立たなくなった。
+	塗布部分の皮膚は周囲に比べ張り、弾力性をやや増した。シワがあまり目立たなくなった
±	変化ない

【0032】

【表9】

	効果	塗布後3週間	塗布後6週間	塗布後9週間
実施例1	++	0名	1名	5名
	+	1	6	4
	±	10	4	2
実施例2	++	0名	0名	1名
	+	0	1	5
	±	11	10	5
比較例1	++	0名	1名	0名
	+	1	0	2
	±	10	10	9

【0033】【試験例2】

試験方法

【0034】実施例3、4および比較例2の3種類の製剤につき、40才から52才の頭部皮膚疾患のない健康男性9名をパネラーとして、前頭部および側頭部の一定部分を3ヶ所決めて、毎日、入浴後就寝前および起床後の1日2回、9週間にわたり塗布を続け、3週間ごとに塗

布部分の毛髪の育毛度、発毛度を周囲の毛髪と下記の評価基準で比べた。なお、本試験は被験者に対してはどの試料がどの成分の製剤かは知らせないブラインド方式で行った。評価基準を表10に、また塗布中の毛髪の変化を表11に示す。

【表10】

効果	評価基準
++	塗布部分の毛髪は周囲に比べ増えた、密度を増した。
+	塗布部分の毛髪は周囲に比べやや濃くなった。
±	変化ない

【0035】

【表11】

	効果	塗布後3週間	塗布後6週間	塗布後9週間
実施例3	++	1名	2名	4名
	+	1	4	3
	±	7	3	2
実施例4	++	0名	0名	1名
	+	0	4	5
	±	9	5	3
比較例2	++	0名	0名	0名
	+	0	1	0
	±	9	8	9

【0036】以上の実験例および試験例より、本発明にかかるフェルラ酸およびフェルラ酸エステル類を用いた製剤が、細胞分化促進に関与し、毛髪の育毛・発毛を促

し、皮膚の老化を防止し、シワを目立たなくさせることが証明された。

【手続補正書】

【提出日】平成5年4月27日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の詳細な説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、細胞分化促進剤に関する。具体的には、育毛・発毛、皮膚の老化防止、シワ防止・治療など細胞分化促進を目的とする製剤に関する。

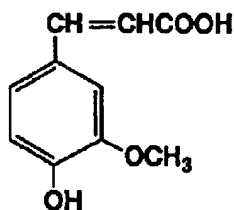
【0002】

【従来の技術】従来、数多くの素材が育毛剤として利用されている。この基本的考え方を分類すると血行促進、細胞賦活、皮脂腺抑制、抗男性ホルモン、殺菌、保湿、栄養補給などである。一方、皮膚の老化防止、シワ防止・治療のためには同様に細胞賦活、保湿、栄養補給の点から対処が図られている。

【0003】これらのうち、細胞分化促進に由来する育毛剤としては、例えばヒト毛包細胞培養系で細胞分化促進作用を有する活性型ビタミンD₃等が、またシワ防止・治療剤としては、例えばミトコンドリア・エネルギー代謝系賦活作用を有するγ-アミノ酪酸等が使用されている。

【0004】

【本発明が解決しようとする問題点】しかしながら上述の如き従来の育毛剤では、脱毛の予防措置にとどまるものが多く、またシワ防止・治療剤でも十分な効果を発揮するものはない。



(I)

【0011】上記一般式(I)において、Rはエステルを形成しうる基であればいかなる基でもよい。本発明で用いる最も代表的なフェルラ酸エステルとしては、γ-オリザノールを挙げることができる。γ-オリザノールは、カンペステロール (Campesterol)、スティグマステロール (Stigmasterol)、β-シトステロール (β-Sitosterol) などのステロールのフェルラ酸エステルと、シクロアルタノール (Cycloartanol)、シクロアルテノール (Cycloartenol)、24-メチレンシクロアルタノール (24-Methyleneartanol)、シクロブラノール (Cyclobranol) などのトリテルペンアルコールのフェルラ酸エ

【0005】

【課題を解決するための手段】このような実情に鑑み本発明者らは、単なる脱毛予防や不十分なシワ治療効果にとどまらず、積極的な発毛あるいは皮膚シワ防止・治療効果が期待できる有効成分について、細胞賦活作用の面から長年鋭意検討を重ねてきた。その結果細胞分化促進作用を有するフェルラ酸および/またはフェルラ酸エステルが所期の目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。

【0006】すなわち本発明は、育毛・発毛、皮膚の老化防止、シワ防止・治療などに有効な細胞分化促進剤を目的とするものである。

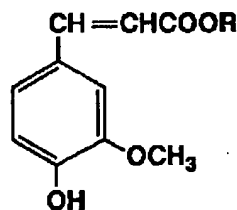
【0007】具体的には、フェルラ酸および/またはフェルラ酸エステルを含有する細胞分化促進剤、これらを含有することを特徴とする育毛・発毛剤、さらに皮膚の老化防止、シワ防止・治療剤に関するものである。

【0008】さらに詳しくは、フェルラ酸および、またはフェルラ酸エステルを含有し、さらに製薬上、または化粧品用として許容される賦形剤を混合して、液剤、クリーム剤とした、育毛剤、皮膚の老化防止剤、シワ防止・治療剤である。本発明におけるフェルラ酸(I)あるいはフェルラ酸エステル(II)は、製薬、食品、化粧品原料等として入手できる。

【0009】本発明に用いるフェルラ酸およびフェルラ酸エステルは、次に示す化学構造式(I)、(II)でそれぞれ表される。

【0010】

【化1】



(II)

ステルなどの混合物であり、米ふすま、トウモロコシ、小麦油などから抽出されるものである。このように、組成の異なる種々のγ-オリザノールが存在するが、本発明においてはいかなるγ-オリザノールでも使用することができる。

【0012】γ-オリザノール以外のフェルラ酸エステルとしては、例えばRがアルキル基であるエステルを挙げることができる。アルキル基の炭素数は限定されないが、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、アミル基、ヘキシル基などの低級アルキル基でもよい。

【0013】フェルラ酸あるいはフェルラ酸エステルの使用量は、製剤の形態により一概には言えないが、通常0.1~10重量%であり、好ましくは0.5~5重量%であり、さらに好ましくは0.5~2重量%である。

【0014】本発明の剤型は限定されないが、一般には外用製剤とすることが望ましく、クリーム、軟膏、ローション、乳液、貼付剤など、所望の形状とすることができる。これら製剤の基剤原料としては、化粧品、医薬部外品、医薬品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。かかる外用剤を製造するには常法により製造することができる。

【0015】たとえば、スクワラン等の油相と高級アルコールを加温して油相とし、別に、フェルラ酸および/またはフェルラ酸エステルと、グリセリン、パラベン、緩衝剤等を精製水に加温溶解して水相とする。この油相を水相に攪拌しながら添加し、高速乳化機を用いて乳化し、引き続き攪拌しながら室温に冷却してフェルラ酸および/またはフェルラ酸エステルを含有したクリーム剤を得ることができる。

【0016】使用できる基剤原料としては動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの公知の原料が挙げられる。さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。また、他の育毛作用や美肌作用を有する有効成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。

【0017】本発明による美白外用剤は、化粧品として使用されるほか、育毛、皮膚老化あるいはシワの予防・治療を目的とした医薬品としても使用することができる。

【0018】

【作用】本発明による育毛、皮膚の老化防止、シワ防止・治療剤は、毛根内または上皮の未分化細胞において、この細胞分化を促進し、育毛・発毛を促し、皮膚のシワを防止・改善する。

【0019】本発明に用いられるフェルラ酸、あるいは

フェルラ酸エステルの作用機序は、ヒト正常線維芽細胞を用いた以下の実験例により、細胞分化促進作用に基づくことが確認された。

【0020】

【実験例】2%牛胎仔血清 (Fetal calf serum; 以下 FCS と称する) を添加した、Eagles minimum essential medium (以下 MEM と称する) 培地に、さらにフェルラ酸 0.01, 0.05, 0.025% を添加し、37°C、5%CO₂ 下5日間、ヒト正常線維芽細胞 (SF-TY, JCRB0075) を培養し、3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (以下 MTT と称する) 色素およびH³-チミジンの細胞ミトコンドリアへの取り込み量を測定したところ、フェルラ酸 0.01% を添加した培養系での線維芽細胞は、コントロール培養細胞に比べ、細胞蛋白量あたり、MTT 取り込み量で130%、H³-チミジン取り込み量で110%に増加した。同時にこのフェルラ酸添加量は細胞毒性を示さない濃度であることを確認した。

【0021】一方、実際に細胞賦活系の素材として使われているプラセンタおよびγ-アミノ酪酸につき同様の実験を行ったところ、プラセンタについては、培地中への1%添加により MTT のミトコンドリア内取り込みは115%と上昇し、本実験系の妥当性と、フェルラ酸の活性の増加を確認した。また、γ-アミノ酪酸については、培地中へ0.01%添加した培養系ではコントロール培養細胞と比べ、MTT 取り込み量に有意な差は認められなかった。

【0022】また、後述のヒト使用試験において、γ-オリザノールがフェルラ酸に準じる効果を示したのは、生体の上皮細胞に含まれるエステラーゼにより、γ-オリザノールが加水分解を受け、フェルラ酸を遊離するためと考えられる。

【0023】

【実施例】以下に本発明を実施例および比較例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0024】実施例1 1%フェルラ酸含有クリーム

【0025】

【表1】

< 処方 >

原 料	配合量 (重量%)
1) フェルラ酸	1.0
2) スクワラン	10.0
3) ミリスチン酸イソプロピル	7.0
4) ベヘニルアルコール	1.0
5) セトステアリルアルコール	5.5
6) モノステアリン	2.0
7) d- α -トコフェロール	0.05
8) POE (20) モノステアリン酸ソルビタン	2.0
9) キサンタンガム	0.1
10) 1,3-ブチレングリコール	2.0
11) グリセリン	3.0
12) d-ソルビトール	5.0
13) パラベン	0.2
14) pH調整剤	適量
15) 精製水	加えて100

【0026】<製法>原料2~8を秤取し、80~90°Cに
加温溶解し、油相とする。原料9、10を混和し、原料11
~13、15を加え、80~90°Cに加温、攪拌、溶解し、水相
とする。水相に原料1、14を加え、攪拌下、油相を水相
に添加し、ホモミキサーを用いて乳化後、攪拌しながら
室温まで冷却し、フェルラ酸を1%含有するクリーム剤
< 処方 >

を得た。

【0027】実施例2 1% γ -オリザノール含有クリ
ーム

【0028】

【表2】

原 料	配合量 (重量%)
1) γ -オリザノール	1.0
2) スクワラン	10.0
3) ミリスチン酸イソプロピル	7.0
4) ベヘニルアルコール	1.0
5) セトステアリルアルコール	5.5
6) モノステアリン	2.0
7) d- α -トコフェロール	0.05
8) POE (20) モノステアリン酸ソルビタン	2.0
9) キサンタンガム	0.1
10) 1,3-ブチレングリコール	2.0
11) グリセリン	3.0
12) d-ソルビトール	5.0
13) パラベン	0.2
14) 精製水	加えて100

【0029】<製法>原料1~8を秤取し、80~90°Cに
加温溶解し、油相とする。原料9、10を混和し、原料11
~14を加え、80~90°Cに加温、攪拌、溶解し、水相とす
る。攪拌下、油相を水相に添加し、ホモミキサーを用い
て乳化後、攪拌しながら室温まで冷却し、 γ -オリザノ
ールを1%含有するクリーム剤を得た。

【0030】実施例3 1%フェルラ酸含有ヘアートニ
ック

【0031】

【表3】

< 処方 >

原 料	配 合 量
1) フェルラ酸	1.0 g
2) エタノール (96%)	45.0 ml
3) グリセリン (局)	3.0 g
4) パラベン	0.2 g
5) 精製水	加えて 100

【0032】<製法>原料1~4を計量し、攪拌・溶解し、精製水を加えて全量を100mlとし、1%フェルラ酸を含有するヘアートニックを得た。

ートニック

【0034】

【表4】

【0033】実施例4 1% γ -オリザノール含有ヘア
< 処方 >

原 料	配 合 量
1) γ -オリザノール	1.0 g
2) 中鎖脂肪酸トリグリセライド	7.5 g
3) モノオレイン	3.0 g
4) 濃グリセリン	2.0 g
5) エタノール	加えて 100

【0035】<製法>原料1~3およびエタノール50mlを秤取し加温溶解した。室温まで冷却した後、原料4を加え、エタノールを添加して100mlとした。

軟膏剤

【0037】

【表5】

【0036】実施例5 0.5% γ -オリザノール含有
< 処方 >

原 料	配合量 (重量%)
1) γ -オリザノール	0.5
2) モノオレイン	2.5
3) 中鎖脂肪酸トリグリセライド	2.5
4) プラスチベース 50W	94.5

【0038】<製法>原料1~3を秤量し、加温攪拌して溶解した後、原料4を攪拌、混和しながら徐々に加え、十分混練し全質均等とし、0.5% γ -オリザノール含有軟膏剤を得た。

【0039】比較例1 クリーム

【0040】

【表6】

< 処方 >

原 料	配合量 (重量%)
1) スクワラン	10.0
2) ミリスチン酸イソプロピル	7.0
3) ヘヘニルアルコール	1.0
4) セトステアリルアルコール	5.5
5) モノステアリン	2.0
6) d- α -トコフェロール	0.05
7) POE (20) モノステアリン酸ソルビタン	2.0
8) キサンタンガム	0.1
9) 1,3-ブチレングリコール	2.0
10) グリセリン	3.0
11) d-ソルビトール	5.0
12) パラベン	0.2
13) 精製水	加えて100

【0041】<製法>原料1~7を秤取し、80~90°Cに加熱溶解し、油相とする。原料8、9を混和し、原料10~13を加え、80~90°Cに加熱、攪拌、溶解し、水相とする。攪拌下、油相を水相に添加し、ホモキサーを用いて乳化後、攪拌しながら室温まで冷却し比較試験に用い
< 処方 >

るクリーム剤を得た。

【0042】比較例2 ヘアートニック

【0043】

【表7】

原 料	配 合 量
1) エタノール (96%)	45.0 ml
2) グリセリン (局方)	3.0 g
3) パラベン	0.2 g
4) 精製水	加えて100

【0044】<製法>原料1~3を計量し、攪拌・溶解し、精製水を加えて全量を100mlとし、比較試験用ヘアートニックを得た。

【0045】

【発明の効果】以下に本発明の効果を上述の実施例、比較例によって得られた製剤について、試験例により更に詳述する。

【0046】試験例1 皮膚老化・シワに対する臨床効果

<試験方法>実施例1、2および比較例1の3種類の製剤につき、40才から56才の、やや皮膚の老化とシワの目

立つ健康女性11名をパネラーとして、顔面、首筋の一定の部分に3ヶ所決めて、毎日、入浴後就寝前および起床後の1日2回、9週間にわたり塗布を続け、3週間ごとに塗布部分の皮膚の張り、弾力性を周囲の皮膚と下記の評価基準で比べた。なお、本試験は被験者に対してはどの試料がどの成分の製剤かは知らせないブラインド方式で行った。評価基準を表8に、また塗布中の皮膚の変化を表9に示す。

【0047】

【表8】

効果	評 価 基 準
++	塗布部分の皮膚は周囲に比べ張り、弾力性を増した。シワが目立たなくなった。
+	塗布部分の皮膚は周囲に比べ張り、弾力性をやや増した。シワがあまり目立たなくなった
±	変化ない

【0048】

【表9】

	効果	塗布後3週間	塗布後6週間	塗布後9週間
実施例1	++	0名	1名	5名
	+	1	6	4
	±	10	4	2
実施例2	++	0名	0名	1名
	+	0	1	5
	±	11	10	5
比較例1	++	0名	1名	0名
	+	1	0	2
	±	10	10	9

【0049】試験例2 育毛・発毛効果

<試験方法>実施例3、4および比較例2の3種類の製剤につき、40才から52才の頭部皮膚疾患のない健康男性9名をパネルーとして、前頭部および側頭部の一定部分を3ヶ所決めて、毎日、入浴後就寝前および起床後の1日2回、9週間にわたり塗布を続け、3週間ごとに塗布部分の毛髪の育毛度、発毛度を周囲の毛髪と下記の評

価基準で比べた。なお、本試験は被験者に対してはどの試料がどの成分の製剤かは知らせないブラインド方式で行った。評価基準を表10に、また塗布中の毛髪の変化を表11に示す。

【0050】

【表10】

効果	評価基準
++	塗布部分の毛髪は周囲に比べ増えた、密度を増した。
+	塗布部分の毛髪は周囲に比べやや濃くなった。
±	変化ない

【0051】

【表11】

	効果	塗布後3週間	塗布後6週間	塗布後9週間
実施例3	++	1名	2名	4名
	+	1	4	3
	±	7	3	2
実施例4	++	0名	0名	1名
	+	0	4	5
	±	9	5	3
比較例2	++	0名	0名	0名
	+	0	1	0
	±	9	8	9

【0052】以上の実験例および試験例より、本発明にかかるフェルラ酸およびフェルラ酸エステル類を用いた製剤が、細胞分化促進に関与し、毛髪の育毛・発毛を促

し、皮膚の老化を防止し、シワを目立たなくさせることが明らかである。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/215	A D A	8413-4C		

(72) 発明者 日比 孝
埼玉県本庄市南2-6-5

(72) 発明者 田邊 義雄
埼玉県本庄市東台2-3-9メゾン小暮
201

(72) 発明者 大沢 重光
埼玉県本庄市見福1-10-12